

Untypische Erstmanifestation

Sarkoidose – Neurologie trifft Endokrinologie

Dr. med. univ. (A) Andreas Major^a, Dr. med. Cornelia Keller^b, Dr. med. Biljana Rodic^c, Dr. med. univ. (A) Sieghart Filippi^d, PD Dr. med. Sabine Sartoretti-Schefer^e, Prof. Dr. med. Cornel Sieber^a

Kantonsspital Winterthur

^a Klinik für Innere Medizin; ^b Endokrinologie; ^c Neurologie; ^d Pneumologie; ^e Neuroradiologie

Hintergrund

Die Sarkoidose ist eine seltene, entzündliche Multi-systemerkrankung. Bevorzugt befällt sie die Lunge, das folgende Fallbeispiel zeigt aber eindrucklich, wie diese Erkrankung durch eine ungewöhnliche Manifestation zu einer atypischen Klinik führen kann.

Fallbericht

Anamnese

Die notfallmässige Vorstellung der 49-jährigen, berufstätigen Patientin erfolgte aufgrund zunehmender Schwäche und Schmerzen in beiden Beinen, die nächtlich begonnen hatten, dann aber auch bei Belastung vergleichbar einem Muskelkater aufgetreten waren. Die Patientin gab an, nur mit Mühe aufstehen und kaum noch Treppen steigen zu können. Nach wenigen Metern Laufstrecke sei sie erschöpft, in den letzten zwei Monaten sei sie nur noch mithilfe eines Rollators mobil gewesen. Die Selbstmedikation mit Basisanalgetika habe nur eine unzureichende Schmerzreduktion erbracht. Seit sechs Jahren bestünden eine starke Müdigkeit und Antriebslosigkeit, eine zunehmende Gangunsicherheit mit Falltendenz nach rechts sowie eine leichte, im Dunkeln ausgeprägtere Gleichgewichtsstörung. Vor vier Jahren habe sie eine einmonatige, selbstlimitierende Diplopie gehabt. Vor einem Jahr war die Patientin aufgrund mehrfacher Sturzereignisse und eines Liegetraumas hospitalisiert gewesen. Seit Symptombeginn war eine Vielzahl an Abklärungen und Therapien erfolgt.

Status

Die Patientin präsentierte sich in reduziertem Allgemeinzustand mit einem Body Mass Index (BMI) von 35,7 kg/m². Sie gab eine panmodale Sensibilitätsreduktion auf Höhe L1–3 beidseits, eine Hyperalgesie im Bereich C5–TH12 links und eine Pallästhesie (bimalleolär 4/8, bikarpal 7/8) an.

Motorisch ergab sich eine leichtgradige proximale und beinbetonte Muskelschwäche (M4/5) beidseits mit symmetrisch abgeschwächten Muskeleigenreflexen der Arme und fehlenden Beinreflexen ohne Muskelatrophie. Beim Gangbild fiel eine leicht nach vorne gebeugte Rumpfhaltung mit Knie-Semiflexion auf. Die Gehfähigkeit war wegen starker Beinschmerzen und bei Belastung zunehmender Muskelschwäche auf einige Schritte reduziert.

Befunde

Vorbekannt waren eine Adipositas Grad II, ein aktuell gut kontrollierter Diabetes mellitus Typ 2 (Erstdiagnose vor drei Jahren) sowie eine periphere Polyneuropathie, die als mikroangiopathische Schädigung im Rahmen des Diabetes interpretiert wurde. Die augenärztliche Kontrolle war unauffällig.

Vor sechs Jahren war bereits aufgrund oben genannter Symptomatik ein Magnetresonanztomogramm (MRT) des Schädels erfolgt, wobei ein 4 mm messendes Hypophysenmikroadenom postuliert worden war. Die bisherige endokrinologische Abklärung ergab eine Hypophysenvorderlappen-(HVL-)Insuffizienz mit Ausfall der thyreo-, kortiko-, somato- und gonadotropen Achse und einer leichten Hyperprolaktinämie. Die Funktion des Hypophysenhinterlappens war erhalten. Im Befund des Schädel-MRT vor einem Jahr waren eine Auftreibung des Hypophysenstiels beschrieben und als Ursache der HVL-Insuffizienz eine Infundibulitis angegeben worden, jedoch mit unklarer Ätiologie.

Die Substitution der Hormone der thyreo- und kortikotropen Achse ergab lediglich eine kurzzeitige Besserung der Symptomatik. Bei Symptomprogredienz mit Missempfindungen, Schmerzen und Muskelschwäche wurde zusätzlich passager Wachstumshormon (Somatotropin) ohne Erfolg substituiert.

Bei Eintritt waren in der Blutuntersuchung die systemischen Entzündungsparameter sowie Borrelien-, HIV- und Syphilis-Serologie im Serum negativ, die Kreatinkinase (CK) lag im Normbereich. Der morgend-



Andreas Major

liche Kortisolspiegel (vor Hydrocortisoneinnahme) war mit 32 nmol/l deutlich erniedrigt. Unter Substitution mit Euthyrox® (Levothyroxin; 150 µg/d) lag das freie Thyroxin (fT4) bei 18,7 pmol/l, das thyreoideastimulierende Hormon (TSH) war nicht messbar. Die gonadotropen Hormone waren deutlich erniedrigt oder nicht messbar: Östradiol <37 pmol/l, follikelstimulierendes Hormon (FSH) 2 IU/l, luteinisierendes Hormon (LH) <0,5 IU/l. Der insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 («insulin-like growth factor 1» [IGF-1]) war mit 19,3 µg/l erniedrigt, das Prolaktin mit 57,9 µg/l erhöht.

Im Liquor zeigte sich eine lymphomonozytäre Pleozytose (68 Zellen/µl) mit erhöhtem Gesamtprotein (1541 mg/l), verminderter Glukose (1,4 mmol/l) und erhöhtem Laktat (3,4 mmol/l) ohne Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese.

Elektroneurographisch (ENG) wurde eine sensomotorische beinbetonte Polyneuropathie vom axonalen Typ ohne frische Denervationszeichen oder Nachweis eines myopathischen Musters in der Elektromyographie (EMG) festgestellt.

Das MRT des Schädels zeigte gegenüber dem Vorjahr weiterhin ein fehlendes hyperintenses Hinterlappensignal im T1-gewichteten nativen Bild (Abb. 1A), eine progrediente Breitenzunahme und Kontrastmittelanreicherung des Hypophysenstiels (Abb. 1B und 1C) sowie eine verstärkte Kontrastmittelanreicherung der Neurohypophyse (Abb. 1B), vereinbar mit einer Infundibulohypophysitis. Zudem fiel eine pathologische Kontrastmittelanreicherung der Nervi oculomotorii und trigemini beidseits auf, die auf eine Polyneuritis cranialis hindeuteten, aber keine pathologische Kontrastmittelanreicherung in den Sulci

und Leptomeningen. Das Wirbelsäulen-MRT mit Kontrastmittel war unauffällig.

Im Computertomogramm (CT) des Thorax ergab sich eine mässige mediastinale sowie geringer ausgeprägte bihiläre Lymphadenopathie bei ansonsten unauffälligem Lungenparenchym.

Über eine Bronchoskopie wurden mittels endobronchialen Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA) Lymphknoten (Level 4R, 7, 11L) punktiert. Der zytologische Befund ergab Zellelemente einer nicht nekrotisierenden Granulomatose, bestehend aus Bindegewebe unter Einschluss von epitheloiden Zellen und Lymphozyten ohne Nekrosen, mit im Verlauf negativen Kulturen für *Mycobacterium tuberculosis*. Die Zelldifferenzierung der bronchoalveolären Lavage (BAL) zeigte lediglich einen leicht erhöhten Lymphozytenanteil von 16,5% mit erhöhtem CD4+/CD8+-Quotienten von 3,7 (CD: «cluster of differentiation»).

Diagnose

Wir stellten die Diagnose einer systemischen Sarkoidose mit führendem neurologischen und neuroendokrinen Befall. Die Diagnosestellung stützte sich auf den mehrjährigen schubförmigen Krankheitsverlauf mit schmerzhafter axonaler sensomotorischer Polyneuropathie, aseptischer entzündlicher Liquorreaktion und Leptomeningitis mit (aktuell klinisch asymptomatischer) Polyneuritis cranialis sowie der neuroendokrinen Dysfunktion bei im MRT nachgewiesener Infundibulohypophysitis [1–3]. Gemeinsam mit dem zytologisch passenden Befund und nach Ausschluss

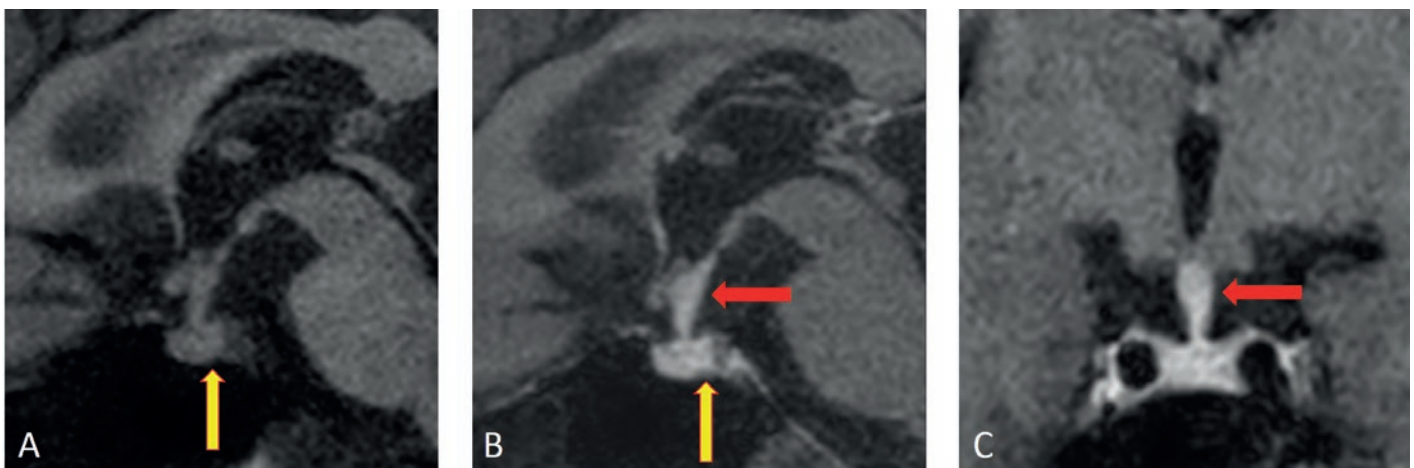


Abbildung 1: Magnetresonanztomographische Befunde mit und ohne Kontrastmittel bei Infundibulohypophysitis. **A)** T1-Gewichtung, sagittal, nativ: fehlendes hyperintenses Hinterlappensignal (gelber Pfeil). **B)** T1-Gewichtung, sagittal, mit Gadolinium: verbreiteter Hypophysenstiel mit verstärkter Kontrastmittelanreicherung (roter Pfeil) und Neurohypophyse mit verstärkter Kontrastmittelanreicherung (gelber Pfeil). **C)** T1-Gewichtung, coronar, mit Gadolinium: verbreiteter Hypophysenstiel mit verstärkter Kontrastmittelanreicherung (roter Pfeil).

anderer Erkrankungen mit ähnlichem klinischen und histologischen Bild bestand gemäss der Kriterien nach Zajicek [4] und Marangoni [5] wahrscheinlich eine Neurosarkoidose – für eine sichere Diagnose wäre eine Biopsie des Nervensystems erforderlich gewesen. Differenzialdiagnostisch möglich waren verschiedene inflammatorische Krankheiten wie Kollagenosen, Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Behçet, lymphozytäre Hypophysitis, IgG4-assoziierte Pachymeningitis, aber auch infektiöse Krankheiten wie Tuberkulose, Neurosyphilis, Neuroborreliose, Brucellose, HIV oder Kryptokokken-Meningitis sowie Neoplasien wie Lymphome des Zentralnervensystems (ZNS), primäre ZNS-Tumoren oder leptomeningeale Metastasen. Die Liquor-Untersuchungen ergaben eine intrathekale entzündliche Reaktion mit lymphozytärer Pleozytose, Blut-Hirnschrankenstörung, erhöhtem Laktat und erniedrigter Glukose, sodass eine atypische bakterielle Entzündung, eine Borreliose und nicht zuletzt eine Meningeosis carcinomatosa denkbar waren. Der zeitliche Verlauf von einigen Monaten und negative Borrelien-Nachweise sowie mikrobiologische Kulturen sprachen gegen eine infektiöse Ursache. Eine Meningeosis carcinomatosa als Erstmanifestation einer Erkrankung ohne bekannten Primärtumor sahen wir – auch in Anbetracht des zeitlichen Verlaufs – als höchst unwahrscheinlich an. Eine systemische Vaskulitis oder Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises schienen aufgrund fehlender weiterer Zeichen einer zerebralen Vaskulitis (keine Kopfschmerzen, Blut-senkung und CRP nicht erhöht) sehr unwahrscheinlich. Aus dem gleichen Grund (Blutlabor, Klinik und MRT der Neuroachse) schlossen wir Krankheiten wie Morbus Behçet, Neuromyelitis optica oder Multiple Sklerose aus. Eine diabetische Amyotrophie infolge einer lumbalen Plexitis war nicht mit dem entzündlichen Liquorbefund vereinbar. Auch eine Myositis kam aufgrund der normalen CK und bei fehlendem Nachweis eines myopathischen Musters respektive Denervationszeichens im EMG nicht infrage.

Therapie

Bei prolongiertem klinischem Verlauf erfolgte initial eine Steroidstosstherapie mit Methylprednison 500 mg/d für drei Tage, gefolgt von Prednisolon per os 50 mg/d für vier Wochen mit anschliessender sukzessiver Dosisreduktion um 5 mg alle drei Wochen. Die Substitution der kortikotropen Achse mit Hydrocortison (15 mg – 5 mg – 0 mg äquivalent zu 5 mg Prednisolon) wurde pragmatisch weitergeführt. Die Hormonsubstitution mit Levothyroxin wurde beibehalten.

Aufgrund des Osteoporoserisikos, des Diabetes mellitus und der Adipositas wurde bereits früh eine steroid-sparende/immunmodulatorische Therapie mit Methotrexat unter Folsäuresubstitution begonnen. Die Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr wurde optimiert und bei erhöhtem FRAX- («Fracture Risk Assessment Tool»-) Score eine prophylaktische Bisphosphonat-Therapie begonnen. Zudem wurde eine *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe etabliert. Die symptomatische Behandlung der neuropathischen Schmerzen erfolgte mit Pregabalin.

Verlauf

Bereits nach kurzer Zeit zeigte sich eine deutliche Regredienz der Symptomatik, in der stationären neurologischen Rehabilitation konnte die Patientin erfreuliche Fortschritte erzielen. In der Kontrolle nach drei Monaten (unter Prednisolon 10 mg täglich und Methotrexat 15 mg wöchentlich) berichtete sie über einen guten Allgemeinzustand mit normaler Kraft ohne weitere Beschwerden. Sie gehe zweimal pro Woche Walken und schaffe beim Treppensteigen drei Stockwerke ohne Pause. Sensibilitätsstörungen und Schmerzen bestanden nicht mehr, Pregabalin konnte daher abgesetzt werden. Endokrinologisch bestand weiterhin ein Ausfall der thyreo-, kortiko-, somato- und gonadotropen Achse mit einer leichten Hyperprolaktinämie.

Diskussion

Die Sarkoidose ist eine entzündliche Multisystemerkrankung nach wie vor ungeklärter Ätiologie. Histologisch zeigen sich nicht nekrotisierende Granulome, die das umliegende Gewebe in seiner Funktion behindern oder zerstören können. In der Schweiz liegt die Lebenszeitprävalenz bei etwa 120/100 000 bei einer Inzidenz von 10/100 000 Einwohnern. Der Erkrankungsgipfel liegt im Alter von 20–40 Jahren, Frauen sind häufiger betroffen. In circa $\frac{2}{3}$ der Fälle kommt es zu einer spontanen Remission, bei circa $\frac{1}{3}$ besteht eine Persistenz oder Progredienz. Am häufigsten findet sich ein Befall der Lunge und der mediastinalen Lymphknoten (>90%) [6,7]. Ein neurologischer Befall ist eher die Ausnahme (ca. 10%) und eine neuroendokrine Manifestation der Hypophyse ist sehr selten (6–9% aller Neurosarkoidosen) [8]. Typischerweise wird der Hypophysenstiel (Infundibulohypophysitis) miteinbezogen. Neben einem partiellen oder kompletten Ausfall des Hypophysenvorderlappens tritt damit oft ein Diabetes insipidus auf [9–11]. Bei unserer Patientin fehlten jedoch Symptome eines Diabetes insipidus, obwohl hauptsächlich der Hypophysenstiel

Korrespondenz:
Dr. med. univ. (A)
Andreas Major
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Winterthur
Braucherstrasse 15
CH-8401 Winterthur
andreas.major[at]ksw.ch

befallen war. Die bisher dem Diabetes zugeordnete distale symmetrische Polyneuropathie war bei gutem Therapieansprechen mit einem peripheren Nervenbefall der Sarkoidose vereinbar [12].

Die Klinik der Neurosarkoidose ist aufgrund der Vielzahl möglicher Lokalisationen sehr variabel, wodurch sich die rasche Diagnosestellung erschwert [13–15]. Ihr

Verlauf ist jedoch prognostisch ungünstig und sie zeigt sich selten spontan regredient. Indiziert ist daher eine frühe und aggressive Therapie, primär mit Steroiden und bei hohem Rezidivrisiko sekundär mit weiteren Immunsuppressiva (Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid) [16,17]. Bei therapierefraktärer Neurosarkoidose kommt häufig eine Behandlung mit dem Tumornekrosefaktor-Alpha-Blocker Infliximab zum Einsatz [18–20].

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Sarkoidose ist ein medizinisches Chamäleon. Bei ungeklärten entzündlichen Veränderungen des Nervensystems oder neuroendokrinen Störungen sollte an eine Neurosarkoidose gedacht werden.
- Bei der Neurosarkoidose sollte rasch eine immunmodulierende/-supprimierende Therapie eingeleitet werden, da eine Spontanremission selten ist und schwere persistierende Defizite auftreten können.
- Im Falle einer Hypophyseninsuffizienz ist die Substitution der ausgefallenen Achsen prioritär.

Verdankung

Die Autoren danken dem Institut für Radiologie des Kantonsspitals Winterthur für die Bereitstellung der radiologischen Abbildungen.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08770>.